

## 博士論文要旨および審査報告

学位請求論文

### 高野裕治 「海馬シータ波の出現機構と機能的意義」

#### I 論文要旨

高野裕治

海馬シータ波とは、脳内の海馬から直接記録することができる4～10Hz程度の正弦波様の律動的で規則的な脳波（Local field potential; LFP）のことである。

第1章では、海馬シータ波の出現機構を検討するために、ウレタン麻酔下のラットより、海馬LFPと同時に脳幹部より単一神経細胞活動を記録した。そして、海馬LFPが非シータからシータ波へと自発的に変化する時点に対する神経細胞活動の変化潜時を分析した。その結果、海馬シータ波の出現に先立ち、まず橋網様部吻側核の発火頻度が増加すること、ついで橋脚被蓋核の発火頻度が増加することが示された。最後に、先行研究の結果を含めて、海馬シータ波の出現機構について議論した。

第2章では、海馬シータ波の機能的意義を検討するために、コカインによる条件性場所選好課題において、自由活动下のラットより海馬LFPを記録した。その結果、コカインと結び付けられた環境へラットが進入した後に、海馬LFPの総加算波形において、シータ位相ロックが消失した。先行研究において、これは報酬獲得を表象する信号と解釈されているので、薬物と結びついた環境に進入すること自体が報酬的であることが示唆された。海馬シータ波の機能的意義を薬物依存のモデルにおいて検討することで、応用可能性を議論できた。

第3章では、海馬シータ波の出現機構や機能的意義が社会において、どのように役立てることができるかを展望した。

#### II 審査報告

審査委員（主査）澤 幸祐  
（副査）石金 浩史  
（副査）岡田 隆

#### 審査報告

##### 1. はじめに

ヒトを含む多くの生物にとって、外界の情報を取り込んで記憶し、学習するという能力は極めて重要な意味をもつが、こうした機能が脳のどの部位において、またどのような神経活動によって担われているかを明らかにすることは、生理心理学の重要な研究課題である。海馬と呼ばれる脳部位は、古くから記憶や学習に重要な役割を果たすことが指摘されており、特に海馬から直接記録することのできるシータ波は、その美しい波形はもとより、学習や記憶に関連する神経活動であることから、心理学のみならず様々な分野において多くの研究者の注目を集めてきた。

本論文の著者は、本学大学院文学研究科博士後期課程において、海馬シータ波の出現機構を明らかにすることならびに海馬シータ波が条件性場所選好課題という学習事態においてどのような機能的意義をもつかを明らかにすることを目的として、麻酔下および無麻酔下のラットを用いた実験的研究を行った。本学位請求論文ではその成果がまとめられており、実験結果のみならず社会的な応用に関して意欲的な論考が加えられている。本論文は海馬シータ波の出現機構に関する研究、海馬シータ波の機能的意義、および応用研究に関する論考の三部構成となっており、総数152ページ（400字詰め原稿用紙換算）図版21点、引用文献127件から成る。これは実験心理学領域における博士学位請求審査の対象としての基準を満たすものと言える。

##### 2. 総論評価

「海馬シータ波の出現機構」と題する第1章においては、まず海馬シータ波の生成に関与する脳部位および部位間の関係性についてこれまでに報告されている諸研究が概観される。海馬シータ波の生成に関する最終中継地点である内側中隔、海馬シータ波の周波数調節部としての上乳頭核に関する研究結果が概観された後、第1章で報告される著者自身の実験において重要な意味をもつ橋吻側部に関して、シータ波の駆動部位としての意義が述べられる。覚醒反応として発見されたシータ波が、脳幹網様体賦活系の興奮によって誘導され

るという初期の発想にも関わらず、網様体のどの部位がシータ波駆動に重要であるかが検討され始めたのは1990年代に入ってからである。そこで見出された橋網様部吻側核と橋脚被蓋核に関しては、神経解剖学的知見やこれらの脳部位への薬物注入による実験などの結果からは、いずれの部位がシータ波の駆動に関する初発部位であるかは不明確であると著者は論じ、この問題を明らかにするための手法として複数部位の神経細胞活動を同時に記録する方法の必要が述べられる。こうした主張に基づき、著者は海馬に加えて中脳深部網様部、橋脚被蓋核、および橋吻側部網様核から神経細胞活動を記録した。解析手法としては海馬における local field potential (LFP) の時間周波数解析、および他の部位における神経細胞記録の平均発火数との対応を検討する方法が用いられた。その結果として著者は、脳幹部においては海馬シータ波出現中のほうが非シータ波期間よりも発火頻度が高いこと、橋吻側網様部の神経活動が橋脚被蓋核に先行して始まること、記録された神経活動の9割が tonic pattern と呼ばれるものであること、および橋脚被蓋核においてシータ波消失に関連して活動を変化させる神経細胞が存在するものの、活動潜時には統計的有意性が見いだせないことなどを突き止めている。こうした結果について著者は、考察においてアセチルコリン作動薬であるカルバコールを用いた過去の知見や、神経解剖学的事実などを引用して従来の知見との整合性を議論したうえで、橋吻側網様部の神経細胞が活性化することで橋脚被蓋核の神経細胞が活性化され、これが海馬シータ波の駆動に重要な役割を果たしているという可能性を示している。シータ波消失に関しては、過去の研究において縫線核の関与が示唆されているが、本研究においては橋脚被蓋核において関連する神経活動が確認されたことから、縫線核の活性化が橋脚被蓋核の活動を抑制することによってシータ波の消失に関連している可能性が議論される。こうした結果は、これまでに断片的に知られてはいた海馬シータ波の駆動と消失に関する神経回路網に関する知見を統合して全体像を明らかにする上で、重要な事実を提供するものと評価できる。

第2章は「海馬シータ波の機能的意義」と題され、まずは学習や記憶といった生活体の適応的機能に関する神経科学的基盤としての海馬、およびシータ波に関する過去の知見が概観される。てんかん治療のために海馬を含む側頭葉除去手術を受けた HM 氏の事例に始まり、海馬シナプスにおける伝達効率が持続的に変化する長期増強の発見などに続き、本論文の中心である海馬シータ波が、空間学習や瞬膜条件づけ、回避学習などの様々な実験事態において複数の動物種で検討されてきた歴史が紹介され、中でも近年、様々な分野で注目されている報酬 (reward) に関する情報処理にシータ波が関与していることが述べられる。学習心理学において古くから研究されてきた報酬情報処理は、ドパミン神経活動と強化学習の関連が見出されるなどして世界中の研究者の注目を集める重要な研究分野となったが、本論文ではそれ以前から行われてきた海馬シータ波と報酬との関連を丁寧に記述している。本論文では、こうした研究の流れを受け、さらに新たな領域への接続として薬物依存研究への応用という道が選ば

れ、そのための実験事態として条件性場所選好事態が用いられている。コカインやニコチンといった依存性薬物は、昨今の社会情勢を見てもわかるように極めて重要な社会問題であり、薬物依存の生理心理学的メカニズムの解明は、応用上重要な知見を提供しうるものと考えられる。本論文で用いられた条件性場所選好事態は、こうした薬物依存研究においては頻繁に用いられているものであり、著者は典型的な実験事態や、この事態を用いて明らかにされた薬物依存の脳内メカニズムに関するこれまでの知見を十分に解説している。著者は、こうした議論を通じて、条件性場所選好事態が薬物依存研究において重要な位置を占めていながら、薬物依存の基盤にあると思われる報酬関連情報処理に関わる海馬、特にシータ波についての研究が行われていない状況を浮き彫りにしている。本章ではこうした状況を受け、依存性薬物であるコカインを用いた条件性場所選好事態での学習の獲得と表出において海馬シータ波がどのように関わっているかを明らかにし、合わせてその際の動物の行動が海馬シータ波とどのように対応しているかを明らかにするために行われた実験が紹介されている。本実験においては、黒・白・灰色に分けられた三つの部屋からなる実験文脈が用いられ、被験体であるラットはコカインの注射後に黒（あるいは白）文脈、生理食塩水注射後に白（あるいは黒）文脈に導入される学習訓練を受け、訓練前後に海馬シータ波の活動が記録された。これらのデータは、無麻酔自由行動中のラット脳内から記録されており、こうした洗練された手法の導入自体も評価できるものと思われるが、こうした手法の導入のために、第1章で用いられた時間周波数解析に加えてラットの移動に伴う一步一步の足の動きとシータ波の対応までもが、解析対象として導入されている。こうした実験の結果から著者は、コカインを用いて十分な条件性場所選好が獲得されること、コカインと対呈示された文脈への進入に先だってシータ波の位相がロックされること、さらにコカインと対呈示された文脈への進入後の滞在時間が長い場合と短い場合で、進入前後のシータ波位相が異なることなどを示した。こうした結果から著者は、海馬シータ波が、コカインという報酬と連合した文脈の処理と関連しており、報酬関連文脈への進入自体が報酬効果を獲得している可能性や、薬物依存の再発などへの応用可能性に関して議論を展開している。こうした結果と議論は、これまでに十分に行われてこなかった海馬シータ波と条件性場所選好や薬物依存の関連を考える上で、極めて興味深いものである。

これまでの議論を受け、第3章は「海馬シータ波の応用研究」という題の通り、著者が関心をもって研究を行ってきた海馬シータ波研究の知見を、どのように社会に還元していくか、そうした応用のために解決しなければならない問題点はなにかが議論される。海馬シータ波に関しては、著者の研究を含め様々な蓄積があり、第2章に見るように学習・記憶に関連するという側面がある。海馬シータ波の出現期間中には老齢のウサギであっても若年ウサギと同様の学習成績が見られるなどの知見を紹介することで、著者は近年特に注目されている Brain-Machine Interface (BMI) において海馬シータ波を用い、学習・記憶機能の増強が図れないかなどについて

触れ、合わせてこうした人工的手段による能力向上に伴う倫理的問題についても議論を展開している。海馬という脳部位が、皮質などよりも深部に存在していることから、現時点においては海馬シータ波をヒトにおいて非侵襲的手法で記録する手段がないことから、実用化まではなお技術的進歩が必要であろうが、機能的核磁気共鳴画像法（functional Magnetic resonance imaging, fMRI）を始めとする脳画像解析手法の進歩は目覚ましく、本章での著者の議論は脳科学の将来に関しては重要性を増していく可能性が期待される。

このように本論文において著者は、麻酔下の動物を用いた複数脳部位からの同時神経活動記録や自由行動下の動物からの神経活動記録など異なる手法を駆使し、海馬シータ波の出現・消失機構というミクロな観点から、実際の行動学的側面までを視野に収めた包括的な研究を行っている。心理学という学問は従来、ヒトや動物の行動を扱う学問であったが、その生物学的基盤である脳神経科学の隆盛を受け、これら隣接領域の知見は無視できないものとなった。著者が本論文で展開した一連の研究は、こうした現在の学問状況からも意義深いものであり、特定の手法にとらわれるあまり「木を見て森を見ず」という状況に陥る事態を回避している。また、複数の実験・測定手法を用いるという点のみならず、個々の実験手技に関しても、著者の技術的水準は極めて高い。論文として記述されてはいないが、今回の実験を遂行する上で解決しなければならない技術的問題が多く存在していたことは容易に想像でき、著者が実験事態のセットアップをはじめ多くの困難を解決したうえでこれらの知見を得たことは称賛に値する。個々の知見に関しても、海馬シータ波の駆動部位に関してこれまでに用いられていなかった複数部位からの同時記録によってその詳細な神経回路網の一端を明らかにしたことや、海馬シータ波と薬物依存に関する報酬情報処理との関連を明らかにしたことなどは、新規性も高く評価しうるものである。こうした評価は、著者の研究が査読付き国際誌である *Neuroscience Letters*（2009年）に掲載されたことから窺い知る知ることができる。

### 3. 審査経緯

本論文で取り上げられた海馬シータ波は、発見自体は1954年にまでさかのぼることができ、これまでも様々な研究が行われてきたものの、著者が指摘するようにその生起・消失に関する詳細な神経回路網の全貌、実際の生活体の行動に対してどのような機能をもっているのかについてはいまだ明らかになっていない。そうした意味で、本論文で示された実験結果の持つ学問的新規性・意義に関しては十分に評価しうるものである。第3章において触れられるように、これまでに明らかになっている海馬シータ波の機能を考えると、将来的な応用可能性を拡張するためにも著者の研究テーマは今後ますます重要なものとなっていくであろう。

本論文で用いられている神経細胞活動記録については、単一部位からの測定という意味では極めてオーソドックスなものであり、時間周波数解析などの解析手法に関しても過去の研究においても用いられている。こうした点自体は、研究の

新規性を損なうというよりはむしろ、十分に確立された手法によって確実にデータを得るという長所として評価すべきであろうが、特筆すべきなのは第1章に見られるように複数の部位からの記録を行うこと、および第2章に見られるように自由行動下のラットから記録を行って行動との対応を検討するといった、確立された方法をいかにして目的に沿って使用するかという点であろう。海馬シータ波の駆動部位としての脳部位自体がすでに明らかになっているなかで、どの部位が先に活性化するのかといった未知の問題を明らかにするために、著者は極めて妥当な方法の選択を行っていると考えられ、その結果の明快さと合わせて高く評価することができる。また、実際の行動との対応を調べるという心理学本来の問題意識を重視した結果行われた第2章の研究についても、シータ波位相と動物の足の動きの対応、各文脈での滞在時間とシータ波の関連性など、領域横断的な知見を提供する質の高い結果を得ることに成功している。

こうして得られた実験事実に関して著者は、過去の膨大な蓄積を十分に精査したうえで慎重に議論を進めており、論理的に明快な結論を得ている。例えば橋吻側部網様核と橋脚被蓋核の解剖学的神経連絡や薬物注入によって得られた結果と今回得られたそれぞれの部位の活動潜時の対応、直線走路事態において得られた海馬シータ波と報酬の関係についての結果とコカイン文脈への進入時に見られたシータ波変化の関連など、過去の知見との整合性に関して注意深く議論されている。そのうえで、これまでに明らかになっていない点に関しての矛盾のない仮説の提案など、全体を通じて極めて論理的な議論が展開されている。

今回の論文において、特に挑戦的な試みは第3章に見られる応用可能性に関する議論であろう。本論文で呈示された実験事実は、極めて人工的に統制された環境内で得られたものであり、特に第1章で得られた結果は麻酔下のラットから得られたものである。こうした実験の方法自体は、自然科学的研究においては当然のものであるが、そこから得られた知見を敷衍していく上では十分な注意が必要であり、麻酔下のラットから得られた結果を、複雑な環境で生きるヒトに直接応用するには、ギャップを埋めていくための十分な研究・議論が必要である。第2章は、そうした問題への著者なりのアプローチであろうが、なお大きなギャップが存在することは想像に難くない。この点について著者は、第3章において実現している技術を引いて丁寧に議論しており、来るべき将来に対して倫理的側面にも留意しつつ述べている。生理学、神経科学、心理学という複数領域にまたがって研究を行ってきた著者による一連の議論は、十分なインパクトをもって迎えられようと考えられる。

平成21年12月11日（金）午後6時30分より午後9時まで、生田校舎9号館において、当該論文に関する口頭試問を公開形式で開催した。学内外の研究者・学生ら13名の参加を得て、プレゼンテーションおよび質疑応答が行われた。1時間半にわたって行われた著者によるプレゼンテーションは、様々な図表を用いて専門外の聴衆に対してもわかりやすく設計されており、十分に明快かつ論理的なものであった。審査

員および参加者からの質問に対しても、自らの研究結果のみならず、現時点で明らかになっている当該領域の研究に基づいて十分なレベルの返答を行った。

4. 審査結果

以上の議論の結果、審査委員会は、本論文による学位（博士（心理学））請求が妥当なものであると判定する。

Ⅲ 学位授与要記

一 氏 名 ・ 本 籍 高野 裕治（日本）

二 学 位 の 種 類	博士（心理学）
三 学 位 記 番 号	博心甲第六号
四 学位授与の条件	学位規則第四条第一項該当
五 学位授与年月日	平成二十二年三月二十二日
六 学位論文題目	海馬シータ波の出現機構と機能的意義
七 審 査 委 員	主査 専修大学文学部 准教授 澤 幸祐 副査 専修大学文学部 講 師 石金 浩史 副査 上智大学総合人間科学部 教 授 岡田 隆